Levemir™ Penfill®
insulina detemir

I. Identificação do Medicamento

Levemir™ Penfill®
insulina detemir

Forma Farmacêutica
Solução injetável

Via de administração
Subcutânea

Apresentação
Embalagem contendo 5 cartuchos de Levemir™ Penfill®, cada um com 3 mL.

USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 ANOS DE IDADE) E ADULTO

Composição
Cada mL contém:
insulina detemir .... 100 U
Excipientes: manitol, fenol, metacresol, acetato de zinco, fosfato dissódico diidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injeção.
Uma unidade de insulina detemir contém 0,142 mg de sal anidro livre de insulina detemir.
Cada cartucho de Levemir™ Penfill® contém 3 mL equivalente a 300 U de insulina asparte obtida por tecnologia do DNA recombinante.

II. Informações ao Paciente

1. Ação do medicamento

Levemir™ é uma insulina humana análoga de longa duração, utilizada para tratamento do diabetes, por diminuir o nível de açúcar em seu sangue.
Ao ser injetado sob a pele (subcutaneamente), Levemir™ exerce mais que 50% de seu efeito máximo a partir de 3-4 horas e até aproximadamente 14 horas após a administração da dose.
Comparado a outras insulinas, o tratamento com Levemir™ está associado com menor ganho de peso.

2. Indicação do medicamento

Levemir™ Penfill® é indicado no tratamento de portadores de diabetes mellitus.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações
Não use Levemir™:
- Se você apresentar sintomas de hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue). Para conduta em caso de hipoglicemia, veja "O que fazer em caso de hipoglicemia?"
- Se você for alérgico a insulina detemir, metacresol ou qualquer um dos componentes da fórmula de Levemir™. Para sinais de alergia, leia "5. Reações Adversas".
Advertências e Precauções

Tenha cuidado especial com Levemir™:
- Se você tiver problemas nos rins ou fígado, ou nas glândulas adrenal, pituitária ou tiróide.
- Se você tomar bebidas alcóolicas: cuidado com sinais de hipoglicemia.
- Se você se exercitar mais que o habitual, ou se você quiser alterar sua dieta.
- Se você estiver doente: continue administrando sua insulina.
- Se você for viajar longa distância: viajar para regiões com fuso horário diferente pode alterar sua necessidade de insulina e o intervalo de suas aplicações. Consulte seu médico se você está planejando viajar.
- Se você está grávida, planejando engravidar, ou amamentando procure seu médico para orientação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
- Se você dirige, usa ferramentas ou máquinas: tome cuidado com os sinais de hipoglicemia. Sua habilidade para concentrar-se ou reagir será menor durante uma hipoglicemia. Nunca dirija ou use maquinário se você apresentar sintomas de hipoglicemia. Discuta com seu médico se você pode dirigir ou usar máquinas, se você apresenta hipoglicemia frequentemente ou se acha difícil reconhecê-la.
Crianças
Não há experiência clínica com Levemir™ em crianças com menos de 6 anos de idade.

- O que fazer em caso de hipoglicemia?
Causas de uma hipoglicemia:
Você apresenta hipoglicemia se o nível de açúcar no seu sangue estiver muito baixo.
Isto pode acontecer:
- Se você aplicar doses muito elevadas de insulina
- Se você comer pouco ou perder uma refeição
- Se você se exercitar mais que o habitual

Os sinais de alerta de uma hipoglicemia podem aparecer repentinamente e podem incluir: suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, palpitação, sentir-se mal, fome excessiva, alterações temporárias na visão, sonolência, fraqueza e cansaço incomuns, nervosismo ou tremor, sentimento de ansiedade, sensação de confusão e dificuldade para concentração.
Se você apresentar algum destes sinais de hipoglicemia: coma um alimento rico em açúcar e logo meça seu nível de açúcar no sangue. Sempre carregue doces, biscoitos, suco de fruta com você, por precaução.
Se o nível de açúcar em seu sangue estiver muito baixo: coma um pouco de açúcar ou um alimento rico em açúcar (doces, biscoitos, suco de frutas), depois descanse.
Quando os sintomas de hipoglicemia tiverem desaparecido, ou quando os níveis de glicose no sangue estiverem estáveis, continue seu tratamento com insulina. Informe seus parentes e amigos que você é portador de diabetes e quais podem ser as consequências, incluindo o risco de desmaio durante a hipoglicemia.
Informe seus parentes e amigos que se você desmaiar (ficar inconsciente), eles devem virar você de lado e procurar ajuda médica imediatamente. Eles não devem dar a você qualquer comida ou bebida. Isso pode engasgá-lo.
Hipoglicemia prolongada não tratada, pode causar dano cerebral (temporário ou permanente) e até mesmo morte.
Se você tiver hipoglicemia que o leve à inconsciência, ou tem hipoglicemias frequentes, fale com seu médico. A quantidade ou intervalo de aplicações de sua insulina, sua alimentação ou exercícios podem necessitar de ajustes.

- Usando glucagon:
Você pode se recuperar mais rapidamente da inconsciência com uma injeção do hormônio glucagon dado por alguém que saiba como usá-lo. Se você receber glucagon, você precisará de glicose ou de um alimento rico em açúcar tão logo recuperar a consciência. Se você não responder ao tratamento com glucagon, você terá que ser tratado no hospital. Entre em contato com seu médico após uma injeção de glucagon para descobrir a razão da sua hipoglicemia a fim de evitá-la outras vezes.

- O que fazer em caso de hiperglicemia?
O nível de açúcar em seu sangue pode ficar muito alto (isto se chama hiperglicemia). Os sinais de alerta aparecem gradualmente. Eles incluem: aumento do volume de urina, sede, perda de apetite, náusea ou vômito, sonolência ou cansaço, pele seca com rubor, boca seca e hálito com cheiro de fruta (acetona).
Se você apresentar qualquer um desses sinais, teste seu nível de açúcar no sangue, procure orientação médica imediatamente, e se possível, teste sua urina quanto a cetonas.
Esses podem ser sinais de uma condição muito séria chamada cetoacidose diabética. Se você não tratá-la, isto pode levar a coma diabético e morte.

- Causas de uma hiperglicemia:
- Esquecer de aplicar sua insulina;
- Aplicar repetidamente menos insulina que o necessário;
- Infecção ou febre;
- Comer mais que o habitual;
- Fazer menos exercício que o habitual.

Interações medicamentosas
Muitos medicamentos afetam a forma como a glicose trabalha em seu corpo e isso pode influenciar na dose de insulina. Abaixo estão listados os medicamentos mais comuns que podem afetar seu tratamento com insulina. Fale com seu médico ou farmacêutico se você estiver tomando qualquer outro medicamento, mesmo aqueles não prescritos.
Sua necessidade de insulina pode mudar se você também tomar: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminooxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), ácido acetilsalicílico, tiazidas, glicocorticóides, terapia com hormônio de tireóide, beta-simpatomiméticos, hormônio de crescimento, danazol, octreotida e lanreotida.

Este medicamento é contra-indicado em crianças com menos de 6 anos de idade.
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. Modo de uso
Aspecto físico e Características organolépticas
Solução injetável aquosa, com aspecto límpido e incolor.
Como usar o medicamento
Converse com seu médico sobre sua necessidade de insulina, e siga suas orientações

cuidadosamente. Esta bula é um guia geral.
Se o seu médico trocou seu tipo ou sua marca de insulina para outra, sua dosagem deve ser ajustada por ele.
Antes de usar Levemir™:
- Leia o rótulo para certificar-se de que este é o tipo de insulina correta
- Sempre verifique o cartucho, incluindo o êmbolo de borracha. Não use Penfill® se ele estiver danificado ou se existir um espaço entre o êmbolo de borracha e a faixa branca do rótulo. Veja o manual de instruções do sistema de aplicação para mais informações.
- Desinfete a membrana de borracha com um algodão umedecido com álcool.
- Sempre use uma agulha nova para cada injeção para prevenir contaminação.
Levemir™ não deve ser utilizado:
- Em bombas de infusão de insulina
- Se o cartucho ou o sistema de aplicação contendo o cartucho foi derrubado, danificado ou amassado, pois existe um risco de vazamento da insulina.
- Se não foi armazenado corretamente ou se foi congelado.
- Se a insulina não estiver límpida e incolor.
Não preencha Levemir™ Penfill® novamente.
Levemir™ Penfill® foi desenvolvido para ser utilizado com sistemas de aplicação de insulina e agulhas da Novo Nordisk. Se você é tratado com Levemir™ Penfill® e outro cartucho de insulina, você deve usar dois sistemas de aplicação de insulina, um para cada tipo de insulina.
Levemir™ deve ser administrado sob a pele (via subcutânea). Nunca administre insulina diertamente em uma veia ou músculo. Sempre varie os locais de injeção a fim de evitar reações localizadas na pele. Os melhores locais para aplicação são: a parte da frente das suas coxas, a parte da frente da sua cintura (abdômen) ou a parte superior do seu braço. Você deve medir sua glicose sanguínea regularmente.
Como injetar esta insulina:
- Injete a insulina sob sua pele. Use a técnica de injeção recomendada pelo seu médico.
- Mantenha a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos, para garantir que toda a dose foi injetada.
- Após cada injeção, assegure-se de descartar a agulha. Caso contrário, o líquido pode vazar quando a temperatura mudar.

Posologia
A dosagem de Levemir™ deve ser ajustada individualmente.
Levemir™ deve ser administrado uma ou duas vezes diariamente, dependendo da necessidade do paciente.
Para pacientes que requerem duas doses diárias, para otimizar o controle de glicose sanguínea, a dose da noite pode ser administrada com a refeição da noite, ou antes de dormir, ou 12 horas após a dose da manhã.
Transferência a partir de outras insulinas:
A transferência de insulinas de ação intermediária ou prolongada para Levemir™ pode necessitar de um ajuste de dose e tempo de administração.
Assim como para todas as insulinas, recomenda-se medir rigorosamente a glicose durante a transição e nas semanas iniciais.
Assim como para todas as insulinas, em pacientes idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dosagem de insulina detemir deve ser ajustada individualmente.
Os ajustes na dosagem também podem ser necessários se os pacientes tiverem um aumento em suas atividades físicas, mudarem sua dieta usual ou quando apresentarem

doenças concomitantes.
Para instruções de uso e via de administração, veja subitem anterior "Cuidados de administração".
Para dose omitida, veja item "3. Riscos do medicamento", subitem "Advertências e Precauções".

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Reações adversas
Como todos os medicamentos, Levemir™ pode causar efeitos colaterais. Aplicar doses elevadas de Levemir™ pode causar diminuição de açúcar no sangue (hipoglicemia). Para orientações, veja "3. Riscos do medicamento - Advertências e Precauções".

Efeitos colaterais comumente relatados (menos de 1 em 10)
Alterações no local da injeção: Reações (vermelhidão, inflamação, inchaço, coceira, contusão) no local da injeção podem ocorrer. Elas geralmente desaparecem após algumas semanas de tratamento com insulina. Se elas não desaparecerem, procure seu médico. Se você apresentar reações sérias ou frequentes, você pode precisar parar o tratamento com Levemir™ e usar outra insulina.

Efeitos colaterais relatados com pouca freqüência (menos de 1 em 100)
Sinais de alergia: Urticária e reação de pele podem ocorrer.
Procure orientação médica imediatamente se os sinais de alergia acima aparecerem ou se você repentinamente não se sentir bem, e: começar a suar; vomitar; ter dificuldade em respirar; ter palpitações; apresentar tonturas.
Você pode apresentar uma reação alérgica muito rara a Levemir™ (chamada de reação alérgica sistêmica). Veja também advertências em "Advertências e Precauções"
Problemas de visão: No início do tratamento com insulina, pode ocorrer distúrbio de sua visão, mas é um distúrbio geralmente temporário.
Alterações no local de injeção (Lipodistrofia): se você administrar insulina muito frequentemente no mesmo local, o tecido adiposo sob a pele pode diminuir (lipoatrofia) ou aumentar (lipohipertrofia). Alterando o local de cada injeção pode ajudar a prevenir tais mudanças na pele. Se você notar sua pele afinando ou engrossando no local da injeção, avise seu médico ou enfermeira, pois estas reações podem tornar mais severas, ou elas podem alterar a absorção de sua insulina se você injetá-la neste mesmo local.
Dores nas articulações: Quando voce iniciar o uso de insulina, retenção de água pode causar dores no tornozelo e outras articulações. Isto logo desaparece.

Efeitos colaterais relatados raramente (menos de 1 em 1000)
Sensação de incômodo: O rápido e melhor controle da glicemia pode causar sensação de incômodo (dormência, fraqueza ou dor) em pernas e braços. Estes sintomas normalmente desaparecem.
Se você notar quaisquer efeitos colaterais, mesmo aqueles não mencionados nesta bula, informe seu médico ou farmacêutico.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

6. Conduta em caso de superdose

Os sinais de alerta de uma hipoglicemia podem aparecer repentinamente e podem incluir: suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, palpitação, sentir-se mal, fome excessiva, alterações temporárias na visão, sonolência, fraqueza e cansaço incomuns, nervosismo ou tremor, sentimento de ansiedade, sensação de confusão e dificuldade para concentração.

Se você sentir algum destes sinais de hipoglicemia: coma um alimento rico em açúcar e logo meça seu açúcar no sangue. Sempre carregue doces, biscoitos, suco de fruta com você, por precaução.

Se o nível de açúcar em seu sangue estiver muito baixo: coma um pouco de açúcar ou um alimento rico em açúcar (doces, biscoitos, suco de frutas), depois descanse. Você pode recuperar-se mais rapidamente da inconsciência com uma injeção do hormônio glucagon dado por alguém que saiba como usá-lo. Se você receber glucagon, você precisará de glicose ou de um alimento rico em açúcar tão logo recuperar a consciência. Se você não responder ao tratamento com glucagon, você terá que ser tratado no hospital. Entre em contato com seu médico após uma injeção de glucagon para descobrir a razão da sua hipoglicemia a fim de evitá-la outras vezes.

7. Cuidados de conservação

Levemir™ Penfill® que não está sendo utilizado deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador.

Não congelar.

Levemir™ Penfill® em uso não deve ser conservado em refrigerador. Você pode carregá-lo consigo e mantê-lo em temperatura ambiente (não acima de 30 °C), e somente poderá ser consumido em até 6 semanas.

Sempre mantenha Levemir™ Penfill® tampado quando não estiver sendo usado, a fim de proteger o produto da luz.

Levemir™ deve ser protegido de calor excessivo e luz solar.

Não use Levemir™ após o prazo de validade indicado no rótulo e no cartucho.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III. Informações Técnicas aos Profissionais da Saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Levemir™ é um análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme e com ação prolongada.

O perfil de ação de tempo de Levemir™ é significantemente menos variável que insulina NPH e insulina glargina.

A ação prolongada de Levemir™ é mediada pela forte auto-associação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. A insulina detemir é mais vagarosamente distribuída para tecidos periféricos alvos comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados de protração fornecem um perfil de ação e absorção mais reproduzível de Levemir™ comparado com insulina NPH.

O efeito de diminuição de glicose sanguínea de Levemir™ é causado pela absorção facilitada de glicose após ligação de insulina a receptores em células adiposas e musculares e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado.
A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia. Se for administrada duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio ocorrerá após 2-3 administrações de dose. Para doses no intervalo de 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir™ exerce mais que 50% de seu efeito máximo a partir de 3-4 horas e até aproximadamente 14 horas após a administração da dose.
A proporcionalidade de dose em resposta farmacodinâmica (efeito máximo, duração de ação, efeito total) é observada após administração subcutânea. O desenvolvimento de anticorpos foi observado com o uso de Levemir™. Entretanto, isto não parece ter impactado no controle da glicemia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração sérica máxima é alcançada entre 6 a 8 horas após administração. Quando administrada duas vezes ao dia, as concentrações séricas do estado de equilíbrio são alcançadas após 2-3 administrações de dose.
A variação intra-paciente na absorção é mais baixa em Levemir™ que em outras preparações de insulina basal.
Não há nenhuma diferença clinicamente relevante entre os sexos nas propriedades farmacocinéticas de Levemir™.

Distribuição

Um volume aparente de distribuição para Levemir™ (aproximadamente 0,1 L/kg) indica que uma fração alta de insulina detemir está circulando no sangue.

Metabolismo

A degradação de Levemir™ é similar àquela de insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.
Os resultados dos estudos in vitro e in vivo de ligação de proteína demonstram que não há nenhuma interação clinicamente relevante entre insulina detemir e ácidos graxos ou outros medicamentos ligados à proteína.

Eliminação

A meia-vida depois da administração subcutânea é determinada pela taxa de absorção do tecido subcutâneo. A meia-vida fica entre 5 e 7 horas dependendo da dose.

Linearidade

A proporcionalidade de dose em concentrações séricas (concentração máxima, extensão de absorção) é observada após administração subcutânea.

População especial

As propriedades farmacocinéticas de Levemir™ foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) e comparadas com adultos com diabetes Tipo 1. Não houve nenhuma diferença em propriedades farmacocinéticas.
Não houve nenhuma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de Levemir™ entre pessoas jovens e idosas ou entre pessoas com insuficiência renal ou hepática e pessoas saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica
Testes in-vitro em linhagens celulares humanas que investigaram a ligação para a insulina e os locais do receptor IGF-1 mostraram que a insulina detemir tem uma afinidade reduzida para ambos receptores, assim como um efeito reduzido no crescimento de células comparado à insulina humana.
Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade para reprodução.

2. Resultados de Eficácia
Menor variação diária da glicemia de jejum (FPG) foi demonstrada durante tratamento com Levemir™, comparado à NPH em estudos clínicos de longa duração.
Em estudos de tratamento a longo prazo (≥ 6 meses), a glicose plasmática em jejum em pacientes com diabetes Tipo 1 foi melhorada com Levemir™ comparado com insulina NPH quando dado como terapia basal/bolus incluindo crianças e adolescentes com idades entre 6-17 anos. O controle glicêmico (HbA1c) com Levemir™ é comparável ao da insulina NPH com menor risco de hipoglicemia noturna e nenhum ganho de peso associado.
O perfil de glicose noturna é mais suave e uniforme com Levemir™ que com insulina NPH, resultando em um menor risco de hipoglicemia noturna.

3. Indicação
Tratamento de portadores de diabetes mellitus.

4. Contra-indicações
Hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos excipientes do produto.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto
Levemir™ é administrado via subcutânea.
Levemir™ é administrado por via subcutânea na parede abdominal, na coxa ou na parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados dentro da mesma região.
Tratamento com Levemir™ Penfill® e outro tipo de insulina em carpule Penfill® requer dois sistemas de aplicação de insulina Novo Nordisk, um para cada tipo de insulina.
Levemir™ Penfill® é somente para uso individual. Levemir™ Penfill® não deve ser preenchido novamente.
Levemir™ Penfill® em uso não deve ser conservado em refrigerador. Levemir™ Penfill® em uso deve ser conservado em temperatura ambiente (não acima de 30 °C), por até 6 semanas.
Mantenha Levemir™ Penfill® na embalagem original, para proteger o produto da luz.

6. Posologia
Levemir™ é um análogo de insulina basal solúvel, com perfil de ação uniforme, previsível e prolongada.
Comparada a outras insulinas, a terapia com Levemir™ é associada a menor ganho de peso.
O menor risco de hipoglicemia noturna comparada a outras insulinas possibilita uma titulação de dose mais intensa relacionada ao nível glicêmico alvo.
Levemir™ promove melhor controle glicêmico, como o obtido pela glicose de jejum, comparado ao tratamento com insulina NPH.

A dosagem de Levemir™ deve ser ajustada individualmente de acordo com a necessidade do paciente.
Quando Levemir™ é utilizado como parte de um regime basal-bolus de insulina, Levemir™ deve ser administrada uma ou duas vezes diariamente, dependendo da necessidade do paciente.
Para pacientes que requerem duas doses diárias, para otimizar o controle de glicose sanguínea, a dose noturna pode ser administrada com a refeição noturna, ou antes de dormir, ou 12 horas após a dose matinal.
Transferência a partir de outras insulinas:
A transferência de insulinas de ação intermediária ou prolongada para Levemir™ pode necessitar de um ajuste de dose e tempo de administração.
Assim como para todas as insulinas, recomenda-se medir rigorosamente a glicose durante a transição e nas semanas iniciais.
A eficácia e a segurança de Levemir™ não foram estudadas em crianças com menos de 6 anos de idade.
O tratamento antidiabético concomitante pode necessitar de ajustes na dose e no tempo de ação das insulinas rápidas ou na dose de antidiabéticos orais.
Assim como para todas as insulinas, em pacientes idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dosagem de insulina detemir deve ser ajustada individualmente.
Os ajustes na dosagem também podem ser necessários se os pacientes tiverem um aumento em suas atividades físicas, mudarem sua dieta usual ou quando apresentarem doenças concomitantes.

7. Advertências

A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento pode, especialmente no diabetes Tipo 1, causar hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem sede, micção aumentada, náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, perda do apetite e também respiração com odor cetônico. No diabetes Tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem levar a cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal.
Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. A omissão de uma refeição ou realização de exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar hipoglicemia.
Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se melhorado, por exemplo, por terapia insulínica intensificada, podem experimentar uma alteração em seus sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados de acordo. Os sintomas usuais de alerta podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo.
Normalmente, as doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente.
A transferência de um paciente para um outro tipo ou marca de insulina deve ser realizada sob rígida supervisão médica. As alterações de concentração, marca, tipo, origem (animal, humana, análogo da insulina humana) e, ou também, método de fabricação (DNA recombinante versus insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de mudança de dosagem. Pacientes usando Levemir™ podem requerer uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais. Caso seja necessário um ajuste de dose, este ajuste pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.
Assim como qualquer tratamento com insulina, reações no local de injeção podem

ocorrer e incluem dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. Alteração contínua do local de injeção com uma outro local pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações. Reações geralmente se resolvem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, reações no local de injeção podem requerer descontinuação de Levemir™.
Levemir™ não deve ser administrado via intravenosa visto que pode resultar em hipoglicemia severa.
A absorção após administração intramuscular é mais rápida e superior que a absorção após administração subcutânea.
Se Levemir™ for misturado com outras preparações de insulina, o perfil de ação de um ou ambos componentes individuais será alterado. Misturar Levemir™ com um análogo de insulina de ação rápida como insulina asparte, resulta em um perfil de ação com um efeito máximo inferior e retardado comparado com injeções separadas.
Levemir™ não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.

Gravidez e lactação
Há limitada experiência clínica com insulina detemir durante a gravidez e lactação. Estudos de reprodução animal não revelaram nenhuma diferença entre insulina detemir e insulina humana com relação a embriotoxicidade e teratogenicidade.
Recomenda-se o monitoramento e controle intensificado da glicose sanguínea em mulheres grávidas portadoras de diabetes durante toda a gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente declinam no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Depois do parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez. Mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dieta e na dose de insulina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas
A habilidade do paciente em concentrar-se e reagir pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir carro ou operar máquina).
Os pacientes devem ser avisados a tomar precauções para evitar hipoglicemia ao dirigir. Isto é particularmente importante naqueles pacientes cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios freqüentes de hipoglicemia. Deve-se reconsiderar a possibilidade de dirigir em tais circunstâncias.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
As propriedades farmacocinéticas de Levemir™ foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) e comparadas com adultos com diabetes Tipo 1. Não houve nenhuma diferença em propriedades farmacocinéticas. Não houve nenhuma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de Levemir™ entre pessoas jovens e idosas ou entre pessoas com insuficiência renal ou hepática e pessoas saudáveis.

9. Interações Medicamentosas
Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.
As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina:
Antidiabéticos orais, inibidores da monoaminooxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores não-seletivos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA),

salicilatos e álcool.
As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina: Tiazidas, glicocorticóides, hormônios da tireóide e beta-simpatomiméticos, hormônio de crescimento e danazol.
Agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a recuperação da hipoglicemia.
Octreotida/lanreotida podem aumentar e diminuir as necessidades de insulina.
O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicêmico da insulina.
Incompatibilidades:
Substâncias adicionadas a Levemir™ podem causar degradação da insulina detemir, como por exemplo, adição de tiols ou sulfetos. Levemir™ não deve ser adicionado a fluidos de infusão.

10. Reações adversas a medicamentos

As reações adversas observadas em pacientes usando Levemir™ são principalmente dose-dependentes e devido ao efeito farmacológico da insulina. Hipoglicemia é um efeito indesejável comum e pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação a sua necessidade. A partir de investigações clínicas, sabe-se que hipoglicemia ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes tratados com Levemir™. Hipoglicemia severa pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em temporário ou permanente disfunção da função cerebral ou até morte.
Reações no local da injeção são comumente observadas durante o tratamento com Levemir™ do que com insulina humana. Estas reações incluem vermelhidão, inflamação, contusão, inchaço e coceira no local da injeção. A maior parte dos locais de injeção pequenos e de natureza transitória, normalmente desaparecendo durante tratamento contínuo em alguns dias ou algumas semanas.
Estima-se em 12% a porcentagem do total de pacientes tratados que devem apresentar reações adversas ao medicamento.
As frequências de reações adversas ao medicamento observadas em estudos clínicos, as quais são consideradas como sendo relacionadas a Levemir™, estão listadas abaixo.

Metabolismo e distúrbios de nutrição

Comum (> 1/100, < 1/10)
Hipoglicemia: Sintomas de hipoglicemia geralmente ocorrem repentinamente. Eles podem incluir suor frio, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, fraqueza ou cansaço incomuns, confusão, dificuldade em concentração, sonolência, fome excessiva, mudanças na visão, dor de cabeça, náusea e palpitação. Hipoglicemia severa pode levar a inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou mesmo morte.

Distúrbios gerais e reações no local de administração

Comum (> 1/100, < 1/10)
Reações no local da injeção: Reações no local da injeção (vermelhidão, inchaço e prurido no local da injeção) podem ocorrer durante o tratamento com insulina. Essas reações são geralmente transitórias e normalmente desaparecem durante o tratamento.
Incomum (> 1/1.000, < 1/100)
Lipodistrofia: Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção como uma consequência da falha em alternar os locais de injeção dentro de uma área.
Edema: Edema pode ocorrer no início da terapia com insulina. Esses sintomas são geralmente de natureza transitória.

Distúrbios do sistema imune
Incomum (> 1/1.000, < 1/100)
Reações alérgicas, urticária, rash, erupções cutâneas: Tais sintomas podem ser causados por hipersensibilidade generalizada. Outros sinais de hipersensibilidade generalizada podem ser prurido, sudorese, mal-estar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldades para respirar, palpitação e redução na pressão sangüínea. Reações de hipersensibilidade generalizada são potencialmente uma ameaça de vida (reações anafiláticas).

Distúrbios da visão
Incomum (> 1/1.000, < 1/100)
Distúrbios de refração: Podem ocorrer anomalias de refração no início da terapia com insulina. Esses sintomas são geralmente de natureza transitória.
Retinopatia diabética: O controle glicêmico otimizado a longo prazo diminui o risco da progressão de retinopatia diabética. Entretanto, a intensificação da terapia de insulina com melhora abrupta no controle glicêmico pode estar associada com piora temporária de retinopatia diabética.

Distúrbios do sistema nervoso
Raro (> 1/10.000, < 1/1.000)
Neuropatia periférica: Uma rápida melhora no controle da glicemia pode estar associada com a condição de "neuropatia dolorosa aguda", a qual é geralmente reversível.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

11. Superdose

Não há definição específica para superdose de insulina, mas se doses muito altas forem administradas ao paciente a hipoglicemia pode se desenvolver nos seguintes estágios:
- Episódios hipoglicêmicos leves podem ser tratados por administração oral de produtos açucarados ou glicose. Portanto, é recomendado que o portador de diabetes sempre carregue produtos contendo açúcar.
- Episódios hipoglicêmicos severos, nos quais o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado intramuscular ou via subcutânea por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional médico. A glicose também deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Ao recuperar a consciência, recomenda-se a administração de carboidratos via oral para prevenir a reincidência.

12. Armazenagem

Levemir™ Penfill® em uso não deve ser conservado em refrigerador.
Levemir™ Penfill® em uso deve ser conservado em temperatura ambiente (não acima de 30 °C), por até 6 semanas.
Levemir™ Penfill®, que não estiver em uso, deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), distante do compartimento do congelador. Não congelar
Mantenha Levemir™ Penfill® na embalagem original, para proteger o produto da luz.

Para data de fabricação, validade e número de lote, vide embalagem e rótulo.

IV. Dizeres legais

Registro MS: 1.1766.0019
Importado e distribuído por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
CEP: 83707-660 - Araucária - PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Serviço de Atendimento ao Consumidor:
Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Farmacêutico responsável: Luciane M. H. Fernandes - CRF-PR 6002

Fabricado por: Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA